

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representation of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY**

**As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PCT**ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 7/42, 47/22</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/48468</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 30. September 1999 (30.09.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/01661 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 13. März 1999 (13.03.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 12 777.4      24. März 1998 (24.03.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> COGNIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Postfach 13 01 64, D-40551 Düsseldorf (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> TRONNIER, Hagen [DE/DE]; Alfred-Herrhausen-Strasse 44, D-58455 Witten (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> METHOD FOR ACCELERATED ADMINISTRATION OF CAROTENOID MIXTURES IN SERUM AND TISSUES <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR BESCHLEUNIGTEN AUFNAHME VON CAROTINOIDGEMISCHEN IN SERUM UND GEWEBE  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to a method for accelerated administration of carotenoid mixtures in serum and tissues, characterized in that carotenoid and tocopherol mixtures are administered to the human organism by topical application or orally. The mixtures are particularly suitable for use in the production of sun protection agents.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoidgemischen in Serum und Gewebe, welches sich dadurch auszeichnet, daß man dem menschlichen Organismus Mischungen von Carotinoiden und Tocopherolen durch topische Anwendung oder orale Aufnahme zuführt. Die Mischungen eignen sich insbesondere auch zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln.</p>		

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

# Verfahren zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoidgemischen in Serum und Gewebe

---

## Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet des kosmetischen Sonnenschutzes und betrifft die Verwendung von Tocopherolen zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoidgemischen in Serum und Gewebe.

## Stand der Technik

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Carotinoide einen photoprotektiven Einfluß auf die menschliche Haut haben. Somit ist die systemische Anwendung dieser Stoffe besonders bei schwach pigmentierter Haut zu empfehlen und bietet eine Ergänzung zur topischen Applikation von Lichtschutzmitteln. Bislang war dieser photoprotektive Effekt nur bei Pflanzen und Algen bekannt, zumal dies im wesentlichen nur im Zusammenhang mit Provitamin A, speziell  $\beta$ -Carotin berichtet wurde. Die photoprotektive und antioxidative Wirkung der Carotinoide gewinnt erst jetzt allmählich an Bedeutung [vgl. Heinrich et al. in **Parf.Kosm.** 78, 10 (1997)]. **US 4,713,398** (Nomomura) beschreibt ein Carotinoidgemisch in einem für den menschlichen Verzehr geeigneten Öl, die **DE 196 05 659 A1** den Einsatz von  $\beta$ -Carotin zur Behandlung von epithelialen Differenzierungsstörungen.

Sonnenschutzmittel zur orale Aufnahme werden in **FR 2 698 268 A1** (L'Oréal) sowie in **EP 0 712 630 A2** (JCB Cosmetiques) beschrieben, desweiteren werden in **EP 0 747 039 A2** (SA.FO.SA. S.r.l.) Sonnenschutzmittel auf Basis natürlicher Stoffe beschrieben.

Obschon also Sonnenschutzformulierungen mit einem Gehalt an Carotinoiden, gegebenenfalls in Kombination mit anorganischen Lichtschutzpigmenten oder organischen UV-Filtern gegenüber Zubereitungen, die frei von diesen Terpenderivaten sind, gewisse Vorteile aufweisen, sind die Effekte doch längst nicht zufriedenstellend, weil es mit den Zubereitungen nach dem Stand der Technik bislang nicht möglich ist, in Serum und Gewebe, insbesondere in den oberen Hautschichten eine hinreichend große Carotinoidkonzentration einzustellen. Hierbei sind insbesondere die Einflüsse von Tocopherolen umstritten [vgl. F. Schweigert in: **Carotenoids**, Vol. 3, ed. G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander, Birkhäuser Verlag, Basel, S. 254-255, (1998)].

Demzufolge hat die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin bestanden, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, das den eingangs geschilderten Problemen zuverlässig abhilft und insbesondere erlaubt, die

Aufnahme und Einlagerung von Carotinoidgemischen, insbesondere von Carotinoidgemischen natürlichen Ursprungs im Gewebe zu beschleunigen. Eine weitere Aufgabe hat darin bestanden, Lichtschutzzubereitungen zur topischen Applikation zu entwickeln, welche sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine verbesserte Wirkung auszeichnen.

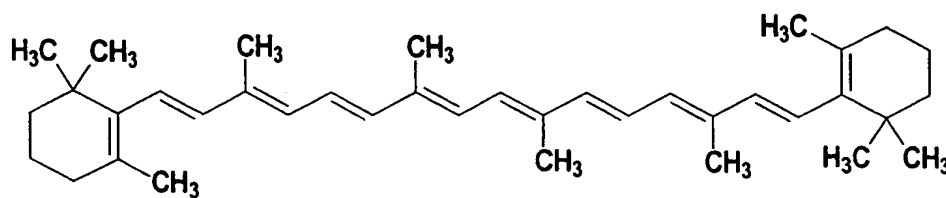
### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Tocopherolen zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoidgemischen in Serum und Gewebe durch gleichzeitige topische Anwendung und/oder gleichzeitige orale Aufnahme.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß der Zusatz von Tocopherolen die Aufnahme von Carotinoidgemischen durch Gewebe und Serum signifikant beschleunigt. Schon die tägliche Einnahme von 500 I.E./Tag Tocopherol führt zusammen mit einer Dosierung von 25 mg/Tag Carotinoidgemisch innerhalb von 12 Wochen zu einer Verdoppelung des Lichtschutzes gegenüber dem Nullwert und zu einer Verdreifachung des Lichtschutzes gegenüber der Aufnahme der Carotinoidmenge in Abwesenheit von Tocopherolen. Die Erfindung schließt die Erkenntnis ein, daß Mischungen, die Provitamin A ( $\beta$ -Carotin) und Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) enthalten, besonders wirksam sind.

### Carotinoide

Unter Carotinoiden sind Pflanzeninhaltsstoffe zu verstehen, die Gemüse oder Früchten die gelbe, orange oder rote Farbe verleihen. Chemisch betrachtet handelt es sich um 11- bis 12-fach ungesättigte Tetraterpene mit einem Grundgerüst mit 9 konjugierten Doppelbindungen, 8 Methylverzweigungen (einschließlich der möglichen Ringstrukturen) und einer  $\beta$ -Ionon-Ringstruktur an einem Molekülende, während sie sich in der Struktur des anderen Endes des Moleküls unterscheiden. Typische Carotinoide sind beispielsweise  $\beta$ -Carotin bzw. Provitamin A (I),



(I)

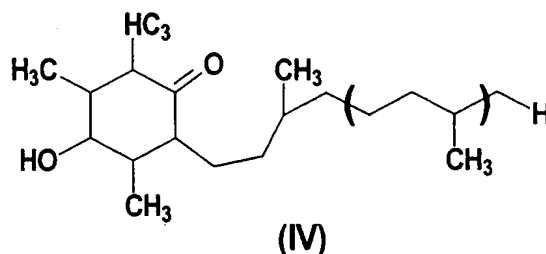
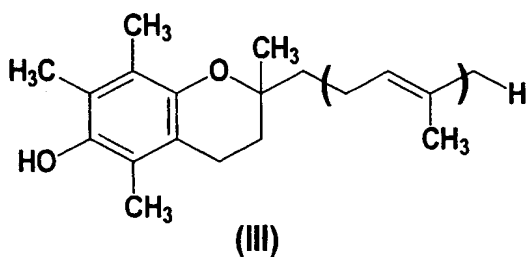
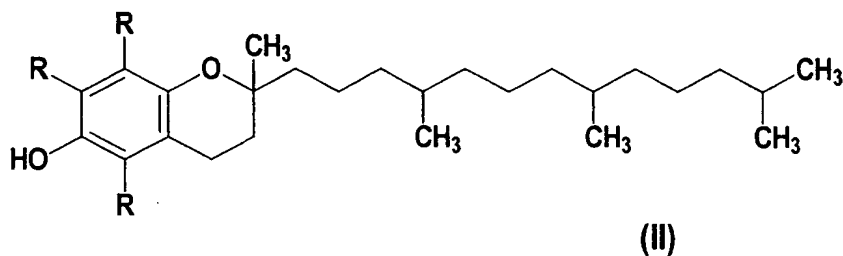
$\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin. Solubilisate von Carotinoiden und Tocopherolen zur oralen Aufnahme sind ferner aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE 19609477

A1 bekannt. Die Carotinoide werden in Mischungen eingesetzt, wie sie beispielsweise bei der Extraktion aus pflanzlichen Materialien anfallen und unter der Bezeichnung „Betatene“ literaturbekannt sind.

Besonders bevorzugt sind Carotinoidgemische, deren Einzelkomponenten ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\beta$ -Carotin (Provitamin A),  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin.

### Tocopherole

Unter Tocopherolen versteht man in 2-Stellung mit einem 4,8,12,-Trimethyltridecyl-Rest substituierte Chroman-6-ole (3,4-Dihydro-2H-benzopyran-6-ole). In die gleiche Gruppe der Biochinone, d.h. zu den polyprenylierten 1,4-Benzo- bzw. Naphthochinonen, gehören die Plastochinone, Tocopherolchinone, Ubichinone, Bovichinone, K-Vitamine, Menachinone (2-Methyl-1,4-naphthochinone). In Frage kommen insbesondere  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tocopherole die der allgemeinen Formel (II) folgen (R = Wasserstoff oder Methyl), die  $\varepsilon$ -Tocopherole der allgemeinen Formel (III), die noch über die ursprüngliche ungesättigte Prenylseitenkette verfügen, sowie die  $\alpha$ -Tocopherolchinone und -hydrochinone der allgemeinen Formel (IV), bei denen das Pyran-Ringsystem geöffnet ist.



Neben den Tocopherolen kommen auch deren Derivate, insbesondere Ester mit Carbonsäuren, wie

beispielsweise Tocopherolacetat oder -palmitat in Frage. Verfahren zur Herstellung von Tocopherolen sind beispielsweise aus den Druckschriften **EP 0610742 A1** (Hoffmann), **EP 0641790 A1** (Scotia) und **EP 0656894 B1** (Henkel) bekannt. Über den Einfluß von Vitamin E auf die Haut wird beispielsweise von Mayer et al. in **Cosm.Toil. 108, 99 (1993)** berichtet. Das Gewichtsverhältnis der Carotinoidgemische zu den Tocopherolen kann sowohl bei der topischen Applikation als auch bei der oralen Aufnahme im Bereich von 90 : 10 bis 10 : 90, vorzugsweise 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 betragen.

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Kombinationen von Carotinoidgemischen und Tocopherolen zeigen eine synergistische Verstärkung in der Photoprotektion der Haut. Dieser Effekt wird beispielsweise durch orale Aufnahme der Mischungen erzielt, wobei die Darreichungsform beispielsweise eine Kapsel mit einer Hülle aus Gelatine oder Chitosan sein kann, welche den Wirkstoff spontan oder zeitverzögert freisetzt, so daß letztlich der natürliche Schutz der Haut gegen den schädlichen Einfluß von UV-Strahlen gestärkt wird. Hierzu reicht es in der Regel aus, eine Dosis von etwa 20 bis 50 mg Carotinoidgemisch/Tag in Kombination mit einer vergleichbaren Menge Tocopherol aufzunehmen. Bevorzugt sind dabei Mischungen aus Vitamin E und  $\beta$ -Carotin (Provitamin A) sowie einem weiteren Carotinoid, ausgewählt aus der Gruppe  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin, welche aus toxikologischer Sicht völlig unbedenklich sind.

Alternativ ist es möglich, die Mischungen auch topisch anzuwenden und den Sonnenschutz lokal zu verstärken. Als besonders wirksam haben sich hierbei Carotinoidgemische erwiesen, daß neben  $\beta$ -Carotin mindestens ein weiteres Carotin enthalten, welches ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Mischungen, enthaltend Tocopherole und  $\beta$ -Carotin und mindestens ein weiteres Carotinoid, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln zur topischen Applikation. Dabei können die Komponenten Carotinoidgemisch ( $\beta$ -Carotin sowie weiteres Carotin) und Tocopherole im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90, vorzugsweise 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,5 bis 3 und insbesondere 1 bis 2 Gew.-% - bezogen auf die Zubereitungen - enthalten sein.

### UV-Lichtschutzfilter

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden die Mischungen aus Carotinoidgemischen



und Tocopherolen zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln zusammen mit weiteren UV-Lichtschutzfiltern eingesetzt. Unter UV-Lichtschutzfiltern sind organische Substanzen zu verstehen, die in der Lage sind, ultra-violette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. Die Filter können bei Raumtemperatur sowohl kristallin als auch flüssig vorliegen; UVB-Filter sind dabei öl- oder wasserlöslich. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher;
- 4-Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester, 2-Cyano-3-phenyl-zimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyltriazon.
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion oder 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Pigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage, wie beispielsweise Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Aluminiumoxid, Ceroxid, Zirkoniumoxid, Silicate (Talk), Bariumsulfat und Zinkstearat. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form

aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien bzw. Radikalfänger eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Superoxid-Dismutase und Ascorbinsäure (Vitamin C).

### Sonnenschutzmittel

Die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel, die als wasserfeste O/W- oder wasserlöslich W/O-Emulsionen, Lotionen oder Cremes vorliegen, können als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe milde Tenside, Ölkörper, Emulgatoren, Überfettungsmittel, Perlglanzwaxse, Stabilisatoren, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Polymere, Siliconverbindungen, biogene Wirkstoffe, Antischuppenmittel, Filmbildner, Konservierungsmittel, Hydrotrope, Solubilisatoren, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Parfüm-öle, Farbstoffe und dergleichen enthalten.

Typische Beispiele für geeignete milde, d.h. besonders hautverträgliche **Tenside** sind Fettalkoholpolyglycoethersulfate, Monoglyceridsulfate, Mono- und/oder Dialkylsulfosuccinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, Fettsäureglutamate, Ethercarbonsäuren, Alkyloligoglucoside, Fettsäureglucamide, Alkylamidobetaine und/oder Proteinfettsäurekondensate, letztere vorzugsweise auf Basis von Weizenproteinen.

Als **Ölkörper** kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Silicon-öle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht.

Als **Emulgatoren** kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerinindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C<sub>6/22</sub>-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- (10) Wollwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE-PS 1165574** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie
- (13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxyierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE-PS 20 24 051** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C<sub>8/18</sub>-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C<sub>8/18</sub>-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C<sub>12/18</sub>-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Als **Überfettungsmittel** können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acylierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanolamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

Als **Perlglanzwachse** kommen beispielsweise in Frage : Alkylenglycolester, speziell Ethylenglycol-distearat; Fettsäurealkanolamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinsäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxysubstituierte Carbonsäuren mit

Fettalkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langkettige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettalkohole, Fettketone, Fettaldehyde, Fettether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

Als **Konsistenzgeber** kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete **Verdickungsmittel** sind beispielsweise Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethyl-cellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopole® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengerter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Geeignete **kationische Polymere** sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. eine quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinyl-imidazol-Polymere, wie z.B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere, wie z.B. Amidomethicone, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyldiallylammoniumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide, wie z.B. beschrieben in der **FR-A 2252840** sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen, wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen, wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum, wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere, wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als **anionische, zwitterionische, amphotere und nichtionische Polymere** kommen beispielsweise Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Vinylacrylat-Copolymere, Vinylacetat/Butylmaleat/Isobornylacrylat-Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymere und deren Ester, un-

vernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/Acrylat-Copolymere, Octylacrylamid/Methylmethacrylat/tert. Butylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxypropylmethacrylat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage.

Geeignete **Siliconverbindungen** sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Typische Beispiele für **Fette** sind Glyceride, als **Wachse** kommen u.a. Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Montanwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen, z.B. Cetylstearylalkohol oder Partialglyceriden in Frage. Als **Stabilisatoren** können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. -ricinoleat eingesetzt werden. Unter **biogenen Wirkstoffen** sind beispielsweise Desoxyribonucleinsäure, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, Pflanzenextrakte und Vitaminkomplexe zu verstehen. Als **Antischuppenmittel** können Climbazol, Octopirox und Zinkpyrethion eingesetzt werden. Gebräuchliche **Filmbildner** sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen. Als **Quellmittel** für wäßrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkylmodifizierte Carbopoltypen (Goodrich) dienen.

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner **Hydrotrope**, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Metholverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,

- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker, wie beispielsweise Glucamin.

Als **Konservierungsmittel** eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen. Als **Insekten-Repellentien** kommen N,N-Diethyl-m-toluamid, 1,2-Pentandiol oder Insect repellent 3535 in Frage, als **Selbstbräuner** eignet sich Dihydroxyaceton.

Als **Parfümöle** seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutytrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbinylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethyl-phenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone,  $\alpha$ -Isomethylionon und Methyl-cedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labolanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydro-myrcenol, Lilial, Lyrat, Citronellol, Phenylethylalkohol,  $\alpha$ -Hexylzimaldehyd, Geraniol, Benzylacetat, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl,  $\beta$ -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenylelessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romillat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Als **Farbstoffe** können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen ver-

wendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation **"Kosmetische Färbemittel"** der **Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106** zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann durch übliche Kalt- oder Heißprozesse erfolgen; vorzugsweise arbeitet man nach der Phaseninversionstemperatur-Methode.



## Beispiele

Die Untersuchungen zur Aufnahme von Carotinoidgemischen und zur Photoprotektion wurden mit einem Panel bestehend aus 20 hautgesunden Probanden mit Haut des Lichttyps II nach Fitzpatrick und Pathak durchgeführt. Zu Beginn der 14-wöchigen Untersuchung wurden die Ausgangswerte für jeden Probanden ermittelt. Zwischenuntersuchungen fanden nach 4, 8 und 12 Wochen statt. 2 Wochen nach Beendigung der Zugabe an Carotinoidgemischen wurde die wash-out-Phase bestimmt. Die Konzentration an  $\beta$ -Carotin und Vitamin E sowie Melanin, Hämoglobin und der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins wurden mit Hilfe der Reflektionsspektroskopie bestimmt. Die Farbveränderungen während der Carotinoid-Supplementierung wurden mit Hilfe eines Minolta-Chromameters (L-, a-, b-System) in Hautrötung, Gelbanteil und Hauthelligkeit differenziert. Die Tagesdosierung betrug 25 mg einer Betaten-Mischung aus der Alge Dunaliella mit hohem Provitamin A-Anteil alleine und/oder 500 I.E./Tag Vitamin E Fortissimum, Fa.Hermes. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und stellen die Mittelwerte für das Probandenpanel nach Abschluß der Untersuchung dar; die photoprotektive Wirkung wird gegenüber dem Blindwert (d.h. keine Zugabe von Carotinoid) angegeben.

**Tabelle 1**  
**Photoprotektive Wirkung**

Bsp.	Zugabe	Photoprotektion [%-rel.]
V1	Ohne	100
V2	Betatenmischung alleine	200
V3	Tocopherol alleine	110
1	Betatenmischung + Tocopherol	300

Man erkennt, daß gegenüber dem Blindwert (V1) bei Dosierung der Betatenmischung die Photoprotektion der Haut verdoppelt wird (V2). Setzt man Mischungen von Betatenen und Tocopherol ein, verdreifacht sich der Schutz (1). Beispiel V3 macht dabei deutlich, daß es sich hierbei nicht um eine additive Wirkung handelt, da die gleiche Menge Tocopherol alleine eingesetzt praktisch keinen photoprotektiven Einfluß besitzt.

**Rezepturbeispiele** (Mengenangaben als Gew.-%, Wasser ad 100)

<b>Sonnenschutzcreme</b>	
Cetearylglucoside (and) Cetearyl Alcohol	4,0
Hydrogenated Palm Glycerides	2,0
Dicaprylyl Ether	8,0
Coco Glycerides	6,0
Octyl Methoxycinnamate	5,0
4-Methylbenzyliden Camphor	3,0
Benzophenon-3	4,0
Titandioxid	1,0
Zinkoxid	1,0
$\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E)	0,5
$\beta$ -Carotin (Provitamin A)	0,5
Lutein	0,5
Octyl Triazone	1,0
Glycerin (86 Gew.-%ig)	5,0

<b>OW-Sonnenschutzlotion</b>	
Coco Glycerides	20,0
Cetearyl Alcohol	5,0
Sodium Laureth Sulfate	4,0
Coco Caprylate/Caprate	3,0
Cetearyl Isononanoate	3,0
$\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E)	1,0
$\beta$ -Carotin (Provitamin A)	0,5
Lutein	0,5
Octyl Methoxycinnamate	7,5
Butyl Methoxybenzoylmethane	2,5
Benzophenone-11	1,0
Glycerine	3,0
Soluble Collagen	2,0

**Patentansprüche**

---

1. Verwendung von Tocopherolen zur beschleunigten Aufnahme von Carotinoidgemischen in Serum und Gewebe durch gleichzeitige topische Anwendung und/oder gleichzeitige orale Aufnahme.
2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Carotinoidgemische einsetzt, deren Einzelkomponenten ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\beta$ -Carotin (Provitamin A),  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Tocopherole einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Tocopherol, Plastochinonen, Tocopherolchinonen, Ubichinonen, Bovichinonen, K-Vitaminen, Menachinonen sowie Tocopherolacetat und Tocopherolpalmitat.
4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Carotinoidgemische und die Tocopherole im Gewichtsverhältnis 10 : 90 bis 90 : 10 einsetzt.
5. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Mischungen in Gelatine oder Chitosan verkapselt und dem Organismus oral zuführt.
6. Verwendung von Mischungen, enthaltend Tocopherole und  $\beta$ -Carotin und mindestens ein weiteres Carotinoid, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycopin zur Herstellung von Sonnenschutzmitteln zur topischen Applikation.
7. Verwendung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man weiterhin organische UV-Lichtschutzfilter einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von 3-Benzylidencampher und dessen Derivaten, 4-Aminobenzoessäurederivaten, Zimtsäureestern, Salicylsäureestern, Benzophenonderivaten, Benzalmalonsäuren, Triazinderivaten, Propan-1,3-dionen, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäuren, Benzophenonsulfonsäuren und Benzoylmethanderivaten.
8. Verwendung nach den Ansprüchen 6 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man weiterhin anorganische Lichtschutzpigmente einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Titandioxid und Zinkoxid.
9. Verwendung nach den Ansprüchen 6 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man weiterhin Radikalinhibitoren einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Superoxid-Dismutase und Ascorbinsäure (Vitamin C).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 99/01661

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K7/42 A61K47/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 47278 A (LABO OENOBIOL ) 18 December 1997 (1997-12-18) page 2, line 26 - page 4, line 30; claims 1-10; figure 1; examples 1-3 ---	1-9
X	US 5 290 605 A (NIVA SHAPIRA) 1 March 1994 (1994-03-01) column 1, line 47 - column 3, line 60; claims 1-10 ---	1-4
X	FR 2 100 886 A (HOFFMANN-LAROCHE) 24 March 1972 (1972-03-24) claims 1-19; example 3 ---	1-5
X	FR 2 187 291 A (QUATRAR SARL) 18 January 1974 (1974-01-18) page 6, line 3 - line 23; claims 1-11,16,18 ---	1-4,6
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 1999

Date of mailing of the international search report

13/09/1999

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Willekens, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr Application No

PCT/EP 99/01661

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 712 630 A (JCB COSMÉTIQUES) 22 May 1996 (1996-05-22) cited in the application page 1, line 17 - line 33; claims 1-11; examples 1-3 ---	1-5
Y	WO 93 13742 A (C. DIEHL) 22 July 1993 (1993-07-22) claims 1-6; example 1 ---	1,6-9
Y	EP 0 579 078 A (BAYER) 19 January 1994 (1994-01-19) claims 1-5; example 1 ---	1,6-9
P,X	WO 99 11718 A (E-L MANAGEMENT CORP) 11 March 1999 (1999-03-11) claims 15-28 ---	1,6-9
X,P	US 5 804 168 A (H. MURAD) 8 September 1998 (1998-09-08) claims 1-8,11,12,15-17,20,21 -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

PCT/EP 99/01661

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9747278	A	18-12-1997	FR 2749757 A	19-12-1997
			FR 2749758 A	19-12-1997
			EP 0936897 A	25-08-1997
US 5290605	A	01-03-1994	IL 90794 A	15-03-1995
			DE 4020874 A	24-01-1991
			IT 1240963 B	27-12-1993
FR 2100886	A	24-03-1972	CH 552388 A	15-08-1974
			AT 325780 B	10-11-1975
			AT 599971 A	15-01-1975
			BE 769755 A	10-01-1972
			CA 983852 A	17-02-1976
			DE 2129653 A	20-01-1972
			DK 151850 B	11-01-1988
			GB 1323800 A	18-07-1973
			NL 7107644 A, B,	12-01-1972
			SE 398441 B	27-12-1977
			US 3920834 A	18-11-1975
			ZA 7103653 A	28-06-1972
FR 2187291	A	18-01-1974	BE 805242 A	25-03-1974
EP 712630	A	22-05-1996	FR 2727018 A	24-05-1996
WO 9313742	A	22-07-1993	FR 2686249 A	23-07-1993
			AU 3455393 A	03-08-1993
			DE 69300521 D	26-10-1995
			DE 69300521 T	22-02-1996
			EP 0625039 A	23-11-1994
			ES 2080621 T	01-02-1996
			JP 7505862 T	29-06-1995
			US 5554374 A	10-09-1996
EP 579078	A	19-01-1994	DE 4223464 A	20-01-1994
			AT 134871 T	15-03-1996
			AU 4164593 A	20-01-1994
			BR 9302886 A	16-02-1994
			CA 2100394 A	17-01-1994
			DE 59301774 D	11-04-1996
			DK 579078 T	12-08-1996
			ES 2083801 T	16-04-1996
			GR 3019243 T	30-06-1996
			HU 64688 A, B	28-02-1994
			JP 6157266 A	03-06-1994
			MX 9304116 A	31-05-1994
			US 5372805 A	13-12-1994
			ZA 9305103 A	04-02-1994
WO 9911718	A	11-03-1999	AU 9200198 A	22-03-1999
US 5804168	A	08-09-1998	NONE	

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Intern Aktenzeichen

PCT/EP 99/01661

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K7/42 A61K47/22

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 47278 A (LABO OENOBIOL ) 18. Dezember 1997 (1997-12-18) Seite 2, Zeile 26 - Seite 4, Zeile 30; Ansprüche 1-10; Abbildung 1; Beispiele 1-3	1-9
X	US 5 290 605 A (NIVA SHAPIRA) 1. März 1994 (1994-03-01) Spalte 1, Zeile 47 - Spalte 3, Zeile 60; Ansprüche 1-10	1-4
X	FR 2 100 886 A (HOFFMANN-LAROCHE) 24. März 1972 (1972-03-24) Ansprüche 1-19; Beispiel 3	1-5
X	FR 2 187 291 A (QUATRAR SARL) 18. Januar 1974 (1974-01-18) Seite 6, Zeile 3 - Zeile 23; Ansprüche 1-11,16,18	1-4,6
	---	
	---/---	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. September 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Willekens, G

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 712 630 A (JCB COSMÉTIQUES) 22. Mai 1996 (1996-05-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 17 - Zeile 33; Ansprüche 1-11; Beispiele 1-3 ---	1-5
Y	WO 93 13742 A (C. DIEHL) 22. Juli 1993 (1993-07-22) Ansprüche 1-6; Beispiel 1 ---	1,6-9
Y	EP 0 579 078 A (BAYER) 19. Januar 1994 (1994-01-19) Ansprüche 1-5; Beispiel 1 ---	1,6-9
P,X	WO 99 11718 A (E-L MANAGEMENT CORP) 11. März 1999 (1999-03-11) Ansprüche 15-28 ---	1,6-9
X,P	US 5 804 168 A (H. MURAD) 8. September 1998 (1998-09-08) Ansprüche 1-8,11,12,15-17,20,21 -----	1-9



# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interr Aktenzeichen

PCT/EP 99/01661

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9747278 A	18-12-1997	FR 2749757 A	19-12-1997
		FR 2749758 A	19-12-1997
		EP 0936897 A	25-08-1997
US 5290605 A	01-03-1994	IL 90794 A	15-03-1995
		DE 4020874 A	24-01-1991
		IT 1240963 B	27-12-1993
FR 2100886 A	24-03-1972	CH 552388 A	15-08-1974
		AT 325780 B	10-11-1975
		AT 599971 A	15-01-1975
		BE 769755 A	10-01-1972
		CA 983852 A	17-02-1976
		DE 2129653 A	20-01-1972
		DK 151850 B	11-01-1988
		GB 1323800 A	18-07-1973
		NL 7107644 A,B,	12-01-1972
		SE 398441 B	27-12-1977
		US 3920834 A	18-11-1975
		ZA 7103653 A	28-06-1972
FR 2187291 A	18-01-1974	BE 805242 A	25-03-1974
EP 712630 A	22-05-1996	FR 2727018 A	24-05-1996
WO 9313742 A	22-07-1993	FR 2686249 A	23-07-1993
		AU 3455393 A	03-08-1993
		DE 69300521 D	26-10-1995
		DE 69300521 T	22-02-1996
		EP 0625039 A	23-11-1994
		ES 2080621 T	01-02-1996
		JP 7505862 T	29-06-1995
		US 5554374 A	10-09-1996
EP 579078 A	19-01-1994	DE 4223464 A	20-01-1994
		AT 134871 T	15-03-1996
		AU 4164593 A	20-01-1994
		BR 9302886 A	16-02-1994
		CA 2100394 A	17-01-1994
		DE 59301774 D	11-04-1996
		DK 579078 T	12-08-1996
		ES 2083801 T	16-04-1996
		GR 3019243 T	30-06-1996
		HU 64688 A,B	28-02-1994
		JP 6157266 A	03-06-1994
		MX 9304116 A	31-05-1994
		US 5372805 A	13-12-1994
		ZA 9305103 A	04-02-1994
WO 9911718 A	11-03-1999	AU 9200198 A	22-03-1999
US 5804168 A	08-09-1998	KEINE	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**